

Requested Patent: FR2687577A1

Title:

BIOMATERIAL FOR THE PRODUCTION OF PRODUCTS APPLICABLE IN HUMAN MEDICINE, PARTICULARLY IN ORTHOPAEDICS AND PROCESS FOR MANUFACTURING IT ;

Abstracted Patent: FR2687577 ;

Publication Date: 1993-08-27 ;

Inventor(s): ISABELLE VALHERIE; CHRISTIAN GAGNIEU; CHRISTINE NICOT ;

Applicant(s): ICP SA (FR) ;

Application Number: FR19920002547 19920226 ;

Priority Number(s): FR19920002547 19920226 ;

IPC Classification: A61L25/00 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:

The biomaterial is obtained by the combination of several biological polymers which are chitin or one of its derivatives, collagen and keratins or one of their derivatives. The chitin or one of its derivatives is preferably chosen in solid form. The collagen is of human or animal origin, of fibrous or acid-soluble type, with or without telopeptides. The keratin derivatives are preferably S-aminoethylkeratins.

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 687 577

(21) N° d'enregistrement national :

92 02547

(51) Int Cl⁸ : A 61 L 25/00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 26.02.92.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.08.93 Bulletin 93/34.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : ICP FRANCE (SA) — FR.

(72) Inventeur(s) : Valérie Isabelle, Gagnieu Christian et
Nicot Christine.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Laurent & Charas.

(54) Biomatériel pour la réalisation de produits applicables en médecine humaine particulièrement en orthopédie
et son procédé de fabrication.

(57) Le biomatériel est obtenu par la combinaison de plu-
sieurs polymères biologiques que sont la chitine ou un de
ses dérivés, le collagène et les kératines ou un de leurs dé-
rivés. La chitine ou un de ses dérivés sont choisis préféren-
tiellement sous forme solide. Le collagène est d'origine hu-
maine ou animale, de type fibreux ou acido-soluble, avec
ou sans télopeptides. Les dérivés des kératines sont préfé-
rentiellement des S-aminoéthylkératines.

FR 2 687 577 - A1



Biomatériau pour la réalisation de produits applicables en médecine humaine particulièrement en orthopédie et son procédé de fabrication.

5

L'invention concerne plus particulièrement mais non limitativement la réalisation d'un obturateur à ciment.

10

Les obturateurs sont utilisés lors des arthroplasties cimentées pour stopper la migration du ciment. Ces obturateurs, placés à 1 cm environ en dessous de l'extrémité distale de l'implant, induisent une préssurisation du ciment et ainsi, améliore sa pénétration dans l'os spongieux, harmonisent sa répartition autour de l'implant, et

15

homogénéisent sa structure.

Le principal intérêt d'un obturateur est l'amélioration de la qualité de l'ancrage d'un implant.

20

L'obturation, du canal fémoral par exemple, est souvent réalisée au moyen de greffons osseux. Or, la présence de ces greffons osseux favorise une corticallisation, c'est-à-dire la formation d'un cal osseux hypertrophique, qui contrarie l'arthroplastie de reprise lorsqu'elle est nécessaire.

25

Il existe également des obturateurs préformés, réalisés à partir de polymères, synthétiques ou naturels.

30

Les polymères synthétiques généralement utilisés sont des polyéthylènes ou des silicones choisis pour leurs propriétés mécaniques, adaptées à ces conditions d'utilisation. Les obturateurs fabriqués à partir de ces polymères synthétiques sont résistants à la compression, tout en possédant une certaine capacité à se déformer. Par ailleurs, grâce à leur

35

forme légèrement conique, ils assurent l'étanchéité du canal médullaire,

en épousant les contours de la lumière de l'os.

5 Cependant, en raison de leur nature chimique, ces composés ne sont pas biodégradables et demeurent en place alors qu'ils n'ont plus d'utilité.

10 En effet, la présence d'un obturateur à ciment est seulement nécessaire pendant le temps de la mise en place du ciment, puis de la prothèse, auquel il faut ajouter le temps de durcissement du ciment, l'ensemble de ces opérations ne prenant pas plus de quelques minutes. L'utilité de l'obturateur est donc de courte durée. Par contre, sa présence peut devenir préjudiciable dans certains cas, en particulier en cas de reprise de la prothèse, étant donné qu'il conduit souvent à la réalisation
15 d'une fenêtre osseuse pour faciliter son extraction.

Il est donc apparu nécessaire de mettre au point un produit biodégradable qui puisse résister aux contraintes mécaniques de pose et
20 aux températures développées par la polymérisation du ciment et qui soit ensuite rapidement éliminé.

On connaît des obturateurs biodégradables ou tout au moins résorbables, constitués de polymères biologiques, tels que par exemple,
25 chondroïtines sulfates, collagènes ou dextrans.

Toutefois, soit à cause de leur composition, soit à cause de leur mode de fabrication, qui se résume parfois au simple compactage d'une poudre, ces obturateurs présentent une structure hétérogène et leur
30 friabilité constitue un obstacle à leur utilisation. En effet, la fixation de ces obturateurs, à l'extrémité d'une tige de préhension, provoque souvent l'éclatement de leur structure. En outre, lorsque ces obturateurs sont bloqués contre les parois du canal médullaire, leur hétérogénéité les rend
35 peu résistants aux importantes contraintes en compression subies au

moment de l'introduction du ciment, puis de la prothèse. Il en résulte un risque de déformation important des obturateurs, qui peuvent glisser dans la partie distale du canal médullaire.

5

L'invention s'est fixée pour but de remédier à ces inconvénients, d'une manière sûre et efficace.

10

Le problème que se propose de résoudre l'invention est d'obtenir un obturateur biodégradable et parfaitement homogène en réalisant un parfait compromis entre rigidité et élasticité.

15

Pour résoudre un tel problème, il a été conçu un nouveau biomatériau obtenu par la combinaison d'un mélange de plusieurs polymères biologiques modifiés chimiquement ou non. Ce nouveau biomatériau est constitué d'un mélange de chitine ou de l'un de ses dérivés, de collagène et de kératines ou un de leurs dérivés.

20

La chitine est choisie parmi les polysaccharides naturels et est utilisée préférentiellement sous forme de poudre.

25

De manière préférée, le collagène est du type fibreux mais toutes les formes de collagène peuvent être utilisées. Le collagène est réhydraté dans l'eau avant d'être incorporé au mélange.

30

Les kératines sont préférentiellement sous la forme de S-aminoéthylkératines obtenues notamment à partir de la laine, par réduction des kératines suivie d'une réaction d'aminoéthylation, tel que décrit dans le brevet FR 9005941 du 25 Avril 1990 et ayant pour titre "Produit à base de kératines modifiées, son procédé de préparation et les applications, notamment en médecine humaine ou vétérinaire".

35

Les S-aminoéthylkératines sont utilisées en solution dans

l'eau en présence d'acide acétique.

Avantageusement, le biomatériau contient de la chitine, dans
une proportion d'environ 65 à 85%, du collagène dans une proportion
d'environ 10 à 20 % et, des S-aminoéthylkératines, dans une proportion
d'environ 5 à 15 %.

La préparation du biomatériau tel que défini, s'effectue comme
suit :

- la chitine en poudre est ajoutée à la solution de de S-
aminoéthylkératines,
- le mélange obtenu de chitine et de S-aminoéthylkératines est ajouté au
collagène en solution,
- lorsque le mélange final est homogène, il est réparti dans des moules et
lyophilisé,

Après lyophilisation, le produit final est chauffé dans une étuve
à vide pour éliminer l'acide acétique résiduel.

Comme indiqué, ce biomatériau trouve une application
particulièrement avantageuse pour la réalisation d'un obturateur fémoral à
ciment.

Toutefois, cette application ne doit pas être considérée comme
limitative. Par exemple, ce biomatériau peut être utilisé en tant que
matériau pour comblement osseux et support pour la régénération des
tissus osseux. Dans ce cas, la chitine peut être en partie ou complètement
remplacée dans le biomatériau par un inducteur de la croissance osseuse,
par exemple de l'hydroxyapatite.

L'invention est décrite plus en détail à l'aide des exemples ci-après concernant notamment la nature des polymères, le procédé de préparation du biomatériau ainsi que ses propriétés de biocompatibilité et de dégradabilité.

La chitine est un polysaccharide naturel (poly-N-acétylglucosamine) que l'on trouve dans l'exosquelette des invertébrés, chez les plantes inférieures et les champignons. Elle est insoluble dans l'eau et la quasi totalité des solvants. La chitine introduite dans la préparation du biomatériau peut provenir de la carapace de crustacés tels que crabes ou crevettes, ou de cuticules d'insectes et présente un degré de désacétylation compris entre 0 et 45%. La chitine est utilisée sous forme de poudre et assure la dureté du biomatériau.

Le collagène, qui peut être utilisé sous ses différentes formes (fibreuse, acido-soluble, avec ou sans télépeptides...). Cependant, le collagène fibreux présente l'avantage de donner un gel plus épais dans l'eau, conférant une meilleure consistance au biomatériau. Ce collagène permet d'obtenir un gel dans lequel la chitine reste en suspension homogène stable.

Les S-aminoéthylkératines sont obtenues en particulier à partir de la laine, par réduction des kératines. Cette réduction est suivie d'une réaction d'aminoéthylation, ce qui permet d'introduire des fonctions amines primaires et de rendre ainsi les kératines solubles en milieu aqueux acide.

Les S-aminoéthylkératines se lient au collagène par l'intermédiaire de liaisons électrostatiques, principalement entre les

fonctions amines primaires et les fonctions acides carboxyliques des deux composés, pour donner un gel insoluble dans l'eau ou les liquides physiologiques et dans lequel sont retenus les grains de chitine.

5

Il apparaît donc que dans le biomatériau fini, les particules de chitine se trouvent emprisonnées dans une matrice homogène formée par le collagène associé aux S-aminoéthylkératines. La chitine, dispersée uniformément sous forme de fines particules dans le complexe collagène - S-aminoéthylkératines, donne la rigidité au biomatériau, alors que le complexe collagène - S-aminoéthylkératines, considéré en tant que tel, assure la stabilité et la cohésion de l'ensemble par l'intermédiaire des liaisons ioniques.

15

Les quantités de S-aminoéthylkératines et de collagène sont déterminées pour obtenir un gel suffisamment épais pour permettre à la chitine d'être répartie en suspension homogène dans ce gel, avec la possibilité d'obtenir les meilleures interactions possibles.

20

Avantageusement, la chitine apparaît dans une proportion d'environ 65 à 85 %, le collagène dans une proportion d'environ 10 à 20 % et les S-aminoéthylkératines dans une proportion d'environ 5 à 15 %. A titre préférentiel, le biomatériau contient 78 % de chitine, 14,6 % de collagène et 7,4 % de S-aminoéthylkératines. Le pourcentage est calculé par rapport à la quantité de matière sèche totale.

25

30

A noter qu'en faisant varier la quantité de chitine, on obtient un matériau plus ou moins dur, en fonction des applications envisagées.

On indique ci-après, un exemple de mode de préparation du biomatériau selon l'invention :

35

Le mélange S-aminoéthylkératines - chitine est préparé en ajoutant par exemple 12,8 g de chitine en poudre à 80 ml de solution de S-aminoéthylkératines à 1,3 % dans l'eau. Ce mélange est incorporé à une solution de collagène (par exemple 100 ml) à 2,4 % dans l'eau distillée. Le mélange obtenu est dégazé sous vide puis réparti dans des moules et lyophilisé. La forme des moules est adaptée à l'implant définitif désiré qui peut être stérilisé par irradiation.

A l'issue de la lyophilisation, les obturateurs sont soumis à une déhydratation finale dans une étuve à vide à la température de 45°C pendant 18 heures. Cette opération permet en outre d'éliminer l'acide acétique résiduel contenu à l'origine dans les solutions de collagène et de S-aminoéthylkératines. L'élimination de l'acide acétique favorise la formation de liaisons ioniques entre ces deux constituants et renforce la cohésion de l'ensemble.

A noter que le dégazage du mélange, avant lyophilisation permet de rendre ce dernier plus dense et homogène et permet d'améliorer ainsi les propriétés mécaniques du biomatériau ainsi que sa tenue dans l'eau ou les liquides physiologiques.

Des essais effectués *in vitro* ont montré que lorsqu'il est plongé dans l'eau ou du sérum physiologique, le matériau lyophilisé gonfle, devient élastique et déformable, dans les limites acceptables pour l'application envisagée, sans qu'il y ait pour autant délitement. Dans des conditions stériles, cette structure se maintient en l'état pendant plusieurs semaines.

Le collagène et la chitine sont des composés connus pour leur

biocompatibilité et leur faible immunogénécité. Ils sont déjà largement employés dans des applications médicales.

5 Des cultures de fibroplastes et de kératinocytes effectuées *in vitro* sur des films de S-aminoéthylkératines ont montré la biocompatibilité de ces dérivés des kératines puisque les deux types de cellules sont capables de se fixer et de se multiplier normalement sur les films.

10 L'immunogénicité des S-aminoéthylkératines a également été étudiée sur des lapins, en leur injectant en sous-cutané, le produit sous forme de poudre. Le taux d'anticorps anti-S-aminoéthylkératines, reste faible et le niveau de la réponse immunitaire est comparable à celui qui est
15 observé dans le cas du collagène.

La biodégradabilité du matériau résultant de la combinaison des trois composés cités, chitine, collagène et S-aminoéthylkératines a été
20 vérifiée en suivant l'évolution de ce biomatériau après implantation sous-cutanée sur des lapins.

En quelques jours, l'implant a complètement perdu sa
25 structure initiale et se présente alors sous la forme d'une matière molle, sans résistance à la traction. La trame protéique de l'implant disparaît rapidement, les particules de chitine sont progressivement érodées et disparaissent en quelques semaines.

30 Les avantages ressortent bien de la description, en particulier on souligne et on rappelle :

- la biocompatibilité et la biodégradabilité du biomatériau,
- 35 - l'homogénéité obtenue, de sorte que les propriétés

mécaniques sont les mêmes sur toute la longueur de l'implant,

- la stérilisation possible par irradiation.

- la résistance à l'échauffement,

5 - dans le cas de son utilisation comme obturateur fémoral à
ciment :

- * un implant dont la forme conique permet une
bonne adéquation au canal médullaire,

10 * une relative souplesse autorisant l'introduction
de la tige de préhension, sans risque d'éclatement,

- * une rigidité suffisante conduisant à un parfait
blocage de l'implant dans le canal médullaire.

15

20

25

30

35

REVENDEICATIONS

- 5 -1- Biomatérial pour la réalisation de produits applicables en médecine, caractérisé en ce qu'il est obtenu par la combinaison de plusieurs polymères biologiques que sont la chitine ou un de ses dérivés, le collagène et les kératines ou un de leurs dérivés.
- 10 -2- Biomatérial selon la revendication 1, caractérisé en ce que la chitine ou un de ses dérivés sont choisis préférentiellement sous forme solide.
- 15 -3- Biomatérial selon la revendication 1, caractérisé en ce que le collagène est d'origine humaine ou animale, de type fibreux ou acido-soluble, avec ou sans télopeptides.
- 20 -4- Biomatérial selon la revendication 1, caractérisé en ce que les dérivés des kératines sont préférentiellement des S-aminoéthylkératines.
- 25 -5- Biomatérial selon la revendication 4, caractérisé en ce que les S-aminoéthylkératines sont obtenues notamment à partir de la laine, par réduction des kératines, suivie d'une réaction d'aminoéthylation.
- 30 -6- Biomatérial selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 et 5, caractérisé en ce qu'il contient de la chitine, dans une proportion d'environ 65 à 85%, du collagène, dans une proportion d'environ 10 à 20% et, des S-aminoéthylkératines, dans une proportion d'environ 5 à 15 %.
- 35 -7- Procédé de fabrication du biomatérial selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on ajoute, à une solution de collagène, un mélange de chitine en poudre et de S-aminoéthylkératines

en solution .

5 -8- Biomatérial selon la revendication 1 et son application à la réalisation
d'un obturateur fémoral à ciment.

10 -9- Biomatérial selon la revendication 1 et son application en tant que
support pour la régénération des tissus osseux, en matériau de
comblement osseux.

15 -10- Biomatérial selon la revendication 9, caractérisé en ce que la chitine
peut être remplacée partiellement ou totalement, par un inducteur de
croissance osseuse, par exemple de l'hydroxyapatite, ou des facteurs de
croissance cellulaire.

20

25

30

35

2687577

Nº d'enregistrement
national

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9202547
FA 468806

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 138 385 (UNIVERSITY OF ILLINOIS) * exemple 3 *	1
A	FR-A-2 570 606 (LANDANGER) * page 1, ligne 23 - ligne 30 *	1,8,10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61L
Date d'achèvement de la recherche 10 NOVEMBRE 1992		Examinateur PELTRE CHR.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant